



Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P/Br/I/5/02	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/008348	International filing date (day/month/year) 29 July 2003 (29.07.2003)	Priority date (day/month/year) 30 July 2002 (30.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant SCHWARZ PHARMA AG		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 11 February 2004 (11.02.2004)	Date of completion of this report 27 September 2004 (27.09.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/008348

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-36, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-26, filed with the letter of 03 June 2004 (03.06.2004),
Nos. _____, filed with the letter of _____.

☒ the drawings, sheets/fig 1/17-17/17, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08348

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1) Amendments - PCT Article 34(b) and PCT Rule 70.2(c)
1.1) The amendments of 1 June 2004 (claims 1-26) correspond to the content of the application as filed and thus meet the requirements of PCT Article 34(b) and PCT Rule 70.2(c).

1.2) Pursuant to PCT Rule 70.2(a), the international preliminary examination report relates to the amended claims which were submitted with the letter of 1 June 2004.

2) Search

As is shown in detail in form PCT/ISA210 of the search report, the search included the components of the claimed composition, different synonyms for "hot-meltable" and different designations of rotigotine and derivatives thereof.

Although in form PCT/ISA210, the search was designated as incomplete, following the amendments and explanations of 1 June 2004, it appears to be sufficient, valid and comprehensive.

3) Clarity - PCT Article 6

3.1) Claims 16-18 (in part) do not meet the requirements of PCT Article 6 because the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject matter by the result that is to be achieved, namely

- that after application of said transdermal therapeutic system, an average plasma concentration of 0.4-2 ng/ml would be induced over a period of at least 5 days (see claim 18),

- and that rotigotine is transported through the skin over a period of at least 5 days in a steady-state flux rate of 200-300 or 100-500 micrograms per hour (see claims 16 and 17).

4) Documents

This report refers to the following search report citations (D1-D5); the same numbering will be used throughout the procedure:

D1: DE19814083

D2: US5658975

D3: EP0305756

D4: US5246997

D5: EP0524775

Unless otherwise indicated, reference is made to the passages in D1-D2 that are cited (see the search report, PCT/ISA210).

5) Novelty - PCT Article 33(1) and (2)

In the light of D1-D5 and with reference to points 1.1, 1.2, 3.1 and 3.2 above, the subject matter of

claims 1-26 of the present application can be considered novel (PCT Article 33(1) and (2)), since D1-D5 do not contain any rotigotine-containing transdermal therapeutic systems whose adhesive matrix contains the agent, an adhesive and a softening agent and attains a dynamic viscosity of maximally 100 Pa.s at 160 °C. D1-D5 do not describe either that the rotigotine be dosed into the melt of the adhesive matrix at high temperatures, namely 120-160 °C, and that rotigotine be released from said system over five or seven-days.

- 6) Inventive step - PCT Article 33(1) and (3)
- 6.1) The problem addressed by the present application was that of developing/producing a rotigotine-containing transdermal therapeutic system which avoids the disadvantages and limitations connected to solvents and which is characterised by the greatest possible degree of flexibility and chargeability with the agent, and which has an extended release of the agent.

The problem is solved by the applicant by an adhesive matrix contained in the rotigotine-containing transdermal system and containing a hot-meltable adhesive. The agent is dispersed in this hot-meltable adhesive, and partially or fully dissolved, whereupon rotigotine or the prodrug thereof is dosed into the solvent-free melt of the adhesive matrix at a temperature of between 120 and 160 °C. The release of the agent is retarded by the addition of organic wax and/or an inner phase component.

As essential technical features of the present

invention, the applicant emphasises, *inter alia*, the following:

- a) rotigotine is added to the hot melt matrix at high temperature of 70-200 °C, preferably 120-160 °C, and is stable (claim 3)
- b) over 15% rotigotine is worked into the hot melt matrix (high charge capacity), thus enabling the application to be released over and to last for a number of days (claims 7, 8, 9)
- c) rotigotine is released evenly and at a therapeutically relevant rate (claims 16, 17, 18)
- d) the transdermal therapeutic system is produced without solvents (claim 21).

On the basis of the substantive matter indicated in the letter of 1 June 2004 (see point 4 therein), a person skilled in the art cannot derive directly from D1-D5 that rotigotine, despite its oxidation sensitivity, can be worked into a hot-meltable adhesive layer at 120-160 °C, that the transdermal system can be charged with a high proportion of agent, that it has a dynamic viscosity of 100 Pa.s at 160 °C, and that a therapeutically relevant release of the agent over 5 or 7 days can be achieved as a result.

- 6.2) With respect to point 4.1 and in the light of the above, the subject matter of claims 1-26 appears inventive (PCT Article 33(1) and (3)).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



REC'D 28 SEP 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P/Br1/5/02	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08348	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder SCHWARZ PHARMA AG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
- I ☒ Grundlage des Bescheids
 - II ☐ Priorität
 - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Schifferer, H Tel. +49 89 2399-7472 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-26 eingegangen am 03.06.2004 mit Schreiben vom 01.06.2004

Zeichnungen, Blätter

1/17-17/17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung, Seiten:
 - ☐ Ansprüche, Nr.:
 - ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08348

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-26 |
| | Nein: Ansprüche - |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-26 |
| | Nein: Ansprüche - |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-26 |
| | Nein: Ansprüche: - |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 (a) (ii) hinsichtlich Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

1) Änderungen - Artikel 34 (b) und Regel 70.2 (c) PCT

1.1) Die Änderungen vom 01. Juni 2004 (Ansprüche 1-26) entsprechen dem Inhalt der ursprünglich eingereichten Anmeldung und damit Artikel 34 (b) wie Regel 70.2 c) PCT.

1.2) Der Internationale Vorläufige Prüfungsbericht bezieht sich gemäß Regel 70.2 a) PCT auf die geänderten Ansprüche, die mit Schreiben vom 01.06.2004 eingereicht wurden.

2) Suche

Die Recherche schloss - wie auf Formblatt PCT/ISA210 des Suchberichtes genau dargelegt - die Komponenten der beanspruchten Zusammensetzung, verschiedene Synonyme zu "heißschmelzfähig" und unterschiedliche Bezeichnungen zu Rotigotin und zu dessen Derivaten ein.

Obwohl die Suche auf dem Formblatt PCT/ISA210 des Recherchenberichtes als unvollständig bezeichnet wurde, erscheint sie nach den Änderungen und Erklärungen vom 01. Juni 2004 ausreichend, gültig und umfassend zu sein.

3) Klarheit - Artikel 6 PCT

3.1) Die Ansprüche 16-18 (zum Teil) entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In dem Anspruch wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich dahingehend,

daß nach Applikation des besagten transdermal therapeutischen Systems eine mittlere Plasmakonzentration von 0,4-2 ng/ml über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen induziert werden würde (siehe Anspruch 18),

und daß Rotigotin durch die Haut über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen in einer steady-state Fluxrate von 200-300 bzw. 100-500 Mikrogramm pro Stunde transportiert wird (siehe Anspruch 16, 17).

4) Dokumente

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D1-D5) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: DE19814083

D2: US5658975

D3: EP0305756

D4: US5246997

D5: EP0524775

Wenn nicht anders angegeben, wird auf die entsprechend zitierten Abschnitte in D1-D5 verwiesen (siehe Recherchenbericht, PCT/ISA210).

5) Neuheit - Artikel 33 (1) und (2) PCT

Im Lichte von D1-D5 und mit Bezug auf die Punkte V - 1.1, 1.2, 3.1, 3.2 ist der Gegenstand der Ansprüche 1-26 in der vorliegenden Anmeldung als neu im Sinne der Artikel 33 (1) und (2) PCT zu betrachten, da D1-D5 kein Rotigotin-haltiges transdermales therapeutisches System offenlegen, dessen Klebermatrix den Wirkstoff, Haftkleber und einen Weichmacher enthält und dabei eine dynamische Viskosität von höchstens 100 Pa.s bei 160 °C erzielt. D1-D5 beschreiben auch nicht die Eindosierung von Rotigotin in die Schmelze der Klebermatrix bei hohen Temperaturen, nämlich 120-160 °C und eine fünf- oder siebentägige Freisetzung von Rotigotin aus besagtem System.

6) Erfinderische Tätigkeit - Artikel 33 (1) und (3) PCT

6.1) Das Problem, das es in der vorliegenden Anmeldung zu lösen galt, war die Entwicklung / Herstellung eines Rotigotin-haltigen transdermalen therapeutischen Systems, das die mit der Verwendung von Lösungsmitteln verbundenen Nachteile und Beschränkungen vermeidet und sich durch größtmögliche Flexibilität und Beladbarkeit mit Wirkstoff auszeichnet sowie eine verlängerte Wirkstofffreisetzung aufweist.

Die Lösung des Problems erfolgte gemäß Anmelder durch eine Klebermatrix, die im Rotigotin-haltigen transdermalen System enthalten ist und die einen heißschmelzfähigen Haftkleber enthält. Der Wirkstoff ist in diesem heißschmelzfähigen Haftkleber dispergiert, teilweise oder vollständig gelöst, wobei Rotigotin bzw. dessen Prodrug bei einer Temperatur zwischen 120 und 160 °C in die lösungsmittelfreie Schmelze der Klebermatrix dosiert wird. Die Wirkstofffreisetzung wird durch die Zugabe von organischem Wachs und/oder einer inneren Phase-Komponente retardiert.

Der Antragsteller hebt u.a. als wesentliche technische Merkmale in der vorliegenden Erfindung heraus:

- a) Rotigotin wird bei erhöhten Temperaturen von 70-200 °C, bevorzugt bei 120-160 °C, der Heißschmelzmatrix hinzugegeben und ist dabei stabil (Anspruch 3)
- b) über 15 % Rotigotin werden in die Heißschmelzmatrices eingearbeitet (hohe Beladungskapazität), eine mehrtägige Freisetzung und Applikationsdauer dadurch ermöglicht (Ansprüche 7, 8, 9)
- c) Rotigotin setzt gleichmäßig und in therapeutisch relevanter Rate frei (Ansprüche 16, 17, 18)
- d) die Herstellung des transdermalen therapeutischen Systems verläuft lösungsmittelfrei (Anspruch 21).

Ein Fachmann kann aufgrund der im Schreiben vom 01.06.2004 dargelegten Sachlage (siehe Punkt 4 dort) nicht direkt aus D1-D5 ableiten, daß Rotigotin trotz seiner Oxidationsempfindlichkeit in eine heißschmelzfähige Haftkleberschicht bei 120-160°C eingearbeitet werden kann, daß das transdermale System mit hohem Wirkstoffanteil beladen werden kann, daß es 100 Pa.s dynamische Viskosität bei 160°C aufweist und daß daraus eine therapeutisch relevante Freisetzung des Wirkstoffs über 5 oder 7 Tage gewährleistet werden kann.

6.2) Mit Bezug auf 4.1 und unter Berücksichtigung von erscheint der Gegenstand der Ansprüche 1-26 als erfinderisch gemäß Artikel 33 (1) und (3) PCT.

Ansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System (TTS) umfassend eine den Wirkstoff Rotigotin ((-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol) enthaltende wirkstoffhaltige Klebermatrix, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebermatrix einen heißschmelzfähigen Haftkleber enthält, wobei der heißschmelzfähige Haftkleber aus einem Haftkleber oder einer Mischung verschiedener Haftkleber oder einer Mischung eines Haftklebers mit einem Weichmacher besteht und bei 160°C eine dynamische Viskosität von höchstens 100 PA.s aufweist.
2. TTS nach Anspruch 1, wobei das Rotigotin im besagten heißschmelzfähigen Haftkleber dispergiert, teilweise oder vollständig gelöst ist.
3. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Rotigotin-haltige Klebermatrix hergestellt wurde, indem das Rotigotin bei einer Temperatur zwischen 120°C - 160°C in die lösungsmittelfreie Schmelze der Klebermatrix dosiert wurde.
4. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei besagter heißschmelzfähiger Haftkleber aus einer Mischung eines amin-resistenten Silikonhaftklebers mit mindestens einem geeigneten Weichmacher besteht.
5. TTS nach Anspruch 4, wobei der Weichmacher ein organisches Wachs ist.
6. TTS nach einem der Ansprüche 4-5, wobei der Weichmacher Ceresin oder Ozokerit ist.
7. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 4-40 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
8. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 9-30 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.
9. TTS nach einem der Ansprüche 1-7, wobei das Rotigotin in einem Anteil von 20-40 Gew% in der Kleberschicht vorliegt.

10. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin als Wirkstoffbase vorliegt.

11. TTS nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die wirkstoffhaltige Klebermatrix ferner eine innere Phase-Komponente enthält, die ausgewählt ist aus der Gruppe

(a) hydrophiler oder amphiphiler Polymere,

(b) hydrophiler oder amphiphiler Copolymere,

(c) Mischungen aus (a) und/oder (b) mit pharmazeutisch akzeptablen Weichmachern,

(d) Kondensate aus Glycerin und Fettsäuren oder Polyolen,

(e) geeignete Mischungen aus den Bestandteilen (a)-(d).

12. TTS nach Anspruch 11, wobei die innere Phase-Komponente ausgewählt ist aus der Gruppe Polysaccharide, substituierte Polysaccharide, Polyethylenoxide, Polyvinylacetate, Polyvinylpyrrolidone, Copolymere aus Polyvinylpyrrolidon und (Poly)vinylacetat, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Copolymere von Ethylen und Vinylacetat, Glycerin-Fettsäureester sowie Mischungen aus Polyvinylalkohol mit Glycerin.

13. TTS nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebermatrix umfasst

(a) 50-99 Gew% des besagten heißschmelzfähigen Haftklebers,

(b) 4-40 Gew% Rotigotin,

(c) 0-40 Gew% innere Phase-Komponente,

(d) 0-10 Gew% weitere Hilfsstoffe.

14. TTS nach einem der Ansprüche 1-3 oder 7-13, wobei besagter heißschmelzfähiger Haftkleber ausgewählt ist aus

(a1) einem EVA-Haftkleber,

(a2) einem SxS-Haftkleber oder

(a3) einem Gemisch aus

(i) 70-99 Gew% eines amin-resistenten Silikonklebers,

(ii) 1-30 Gew% eines geeigneten Weichmachers.

5 15. TTS zur transdermalen Verabreichung von Rotigotin, wobei das TTS eine Rotigotin-haltige Schicht enthält, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie

(a) einen Rotigotinanteil von mindestens 20 Gew% enthält,

(b) einen Rotigotingehalt von mindestens 2,0 mg/cm² aufweist und

10 (c) optional eine die Wirkstofffreisetzung retardierende Menge eines organischen Wachses und/oder einer inneren Phase-Komponente enthält.

16. TTS nach Anspruch 15, wobei das Rotigotin über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen in einer steady-state Fluxrate von 100-500 µg pro Stunde durch die Haut transportiert wird.

15 17. TTS nach einem der Ansprüche 15-16, wobei das Rotigotin über einen Zeitraum von 7 Tagen in einer Fluxrate von 100-500 µg/Stunde durch Humanhaut transportiert wird.

20 18. TTS nach einem der Ansprüche 15-17, wobei das TTS über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen beim Patienten eine mittlere Plasmakonzentration von 0.4 – 2 ng/ml Rotigotin induziert.

25 19. Verfahren zur Herstellung eines TTS, umfassend eine Rotigotin als Wirkstoff enthaltende Klebermatrix, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestandteile der Klebermatrix vor dem Laminieren bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C lösungsmittelfrei geschmolzen und homogenisiert werden.

30 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Schmelzen und Homogenisieren der Bestandteile der Klebermatrix im Extruder durchgeführt wird.

35 21. Verwendung von Rotigotin bei der Herstellung eines TTS im Heißschmelzverfahren, dadurch gekennzeichnet, dass das Rotigotin bei Temperaturen zwischen 70°C und 200°C in die lösungsmittelfrei vorgeschmolzene Klebermatrix des TTS eingebracht wird.

22. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Heißschmelzverfahren bei Temperaturen zwischen 120°C und 160°C stattfindet.
- 5 23. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in fester Form in die Schmelze der Klebermatrix eingebracht wird.
- 10 24. Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in der durch Heißschmelzverfahren hergestellten Klebermatrix in einer Reinheit von mindestens 98%, gemessen per HPLC bei 220 nm und 272 nm, vorliegt.
- 15 25. TTS, Verfahren oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei statt Rotigotin ein Prodrug von Rotigotin verwendet wird bzw. zugegen ist.
26. TTS, Verfahren oder Verwendung nach Anspruch 25, wobei das Rotigotin-Prodrug ein Ester oder Carbamat von Rotigotin ist.